

## C/D-cis-Pregnane誘導体の合成に関する研究

著者	後藤 順一
号	77
発行年	1972
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/15817">http://hdl.handle.net/10097/15817</a>

氏 名 ( 本 籍 )                      と                      と                      じゅん                      いち  
後                      藤                      順                      一

学 位 の 種 類                      薬                      学                      博                      士

学 位 記 番 号                      薬                      第                      7 7                      号

学位授与年月日                      昭 和 4 8 年 2 月 2 8 日

学位授与の要件                      学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目                      C / D - *cis* - Pregnane 誘導体の合  
成に関する研究

( 主 査 )

論文審査委員 教授 南 原 利 夫 教授 竹 本 常 松

教授 加 藤 鉄 三

## 論 文 内 容 要 旨

Pregnane 系化合物はステロイド核の 17 位に炭素 2 の側鎖を有する  $C_{21}$  の基本構造からなる。天然に産生される多くのものは progestagen, corticoid に代表される内因性のステロイドホルモンであり、顕著な生理活性を示すものが数多く知られている。

これら progestagen, corticoid は自然界から比較的容易に得られるサボゲニン, ステロール, あるいはコール酸などから合成されるが, さらにその生理活性増強を目的としてステロイド核への各種置換基の導入, あるいは環の変換などの試みがなされ, 天然品より遙かに作用の強いアナログも数多く得られている。

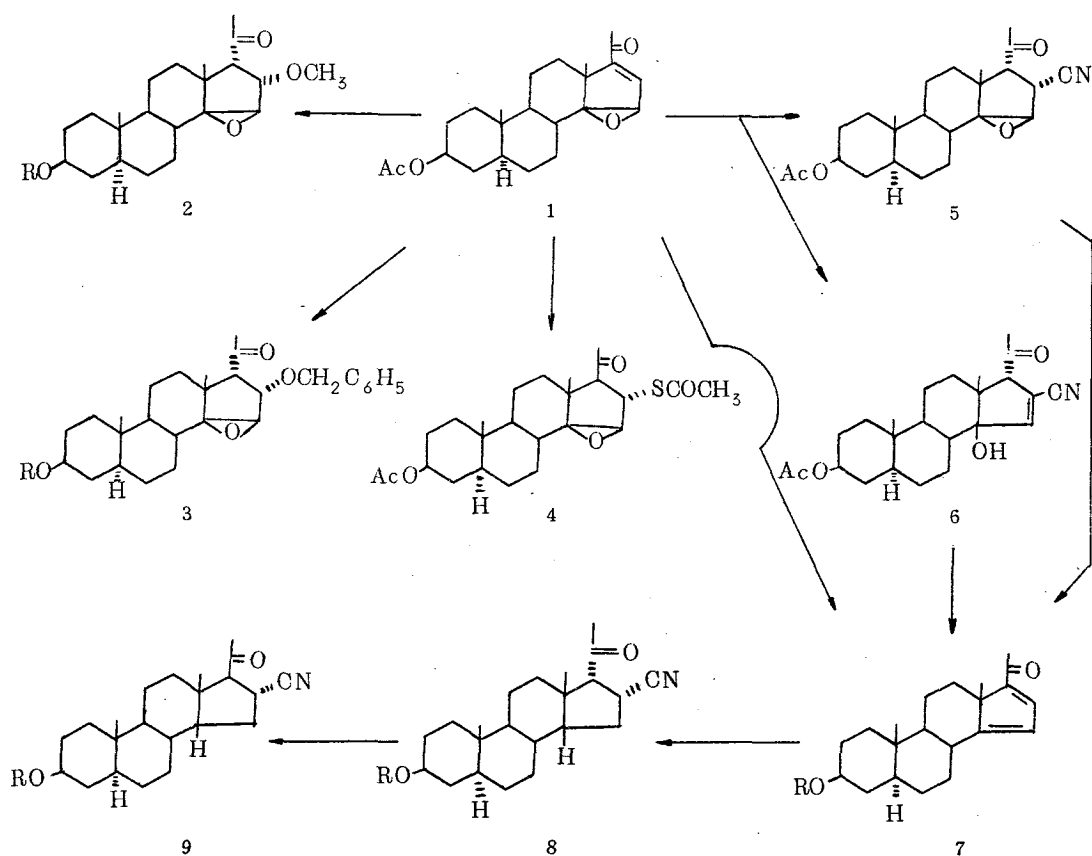
一方, 古くから特異な化学構造と生理活性に興味をもたれ多岐にわたる研究が展開されている強心性ステロイドは合成上 20 位に酸素官能基をもつ pregnane が有用な出発原料として考えられる。

天然の強心性ステロイドは C/D 環の融合が  $14\beta$ -cis であり,  $3\beta$ ,  $14\beta$  位に酸素官能基,  $17\beta$  位に 5 員環あるいは 6 員環の不飽和ラク톤をそなえている。近年, その構造と生理活性の関係について種々検討が加えられ,  $3\beta$  および  $14\beta$  位の酸素官能基をのぞいて天然品の保有する構造が作用発現に不可欠であるとされている。しかしながら C/D 環の融合形式に関しては *trans* および  $14\beta$ -cis 構造のみがとりあげられ,  $13\alpha$ -C/D-cis 構造と生理活性との関係はなんら吟味されていない。また, ステロイドホルモンにおいて試みられている化学修飾の研究も強心性ステロイドに関しては今日までみるべき成果にとぼしい。

著者はこのような観点から 16 位に置換基をもつ  $14, 17$ -cis-cardenolide および C-17 epimeric  $13\alpha$ -cardenolide の合成を企て, その key intermediate を得る目的で  $14\beta$ -pregn-16-en-20-one の合成ならびにそれに対する求核試薬の反応を検討し, ついで C-17 epimeric  $13\alpha$ -pregnane 誘導体, さらに目的とする C/D-cis-cardenolide の合成を行なった。

### 1. $14\beta$ -Pregn-16-en-20-one に対する求核試薬の反応

まず,  $3\beta$ -acetoxy- $14\beta, 15\beta$ -epoxy- $5\alpha$ -pregn-16-en-20-one (1) をアルカリの存在下メタノール, ベンジルアルコールと反応させ  $16\alpha$ -methoxy 体 (2) および  $16\alpha$ -benzyloxy 体 (3) を得た。また (1) をチオ酢酸と反応させることにより (4) を得た。一方 (1) をシアン化ナトリウムと加熱還流すると dienone 体 (7) の生成がみられ, これに対し塩化アンモニウムの存在下室温で両者を反応させると (5), (6) が生成した。(5), (6) をそれぞれさらに含水エタノール中シアン化ナトリウムと処理すると (7) が得られた。(7) を Pd/C 触

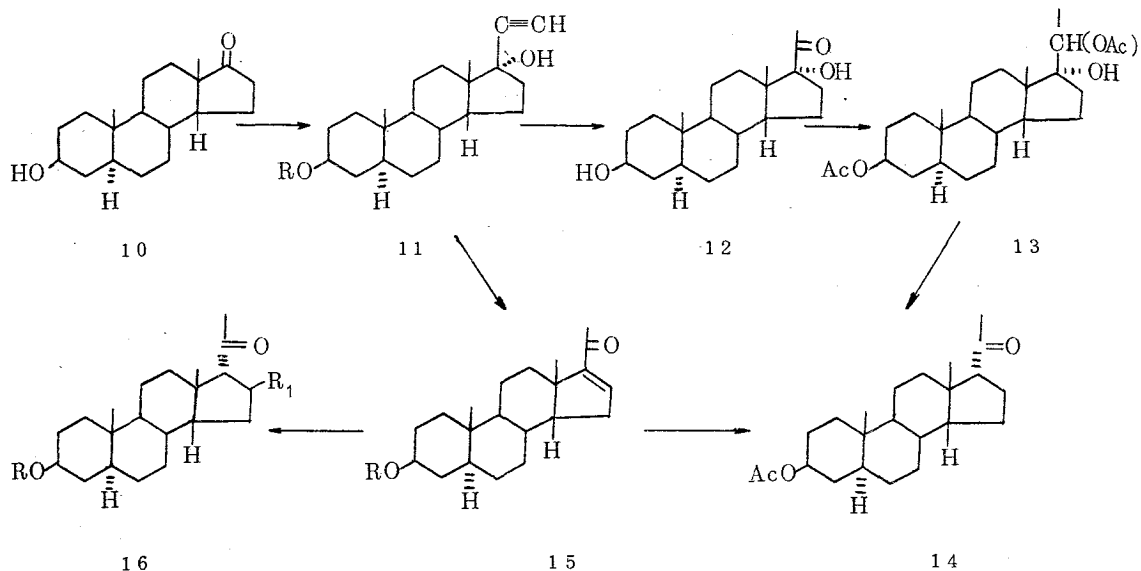


R : H or Ac

媒下接触還元を付し  $16\alpha$ -cyano- $14\beta$ ,  $17\alpha$ -pregnan-20-one (8) に誘導し、これをアルミナに吸着させることにより 1-7 位側鎖の異性化した (9) を得た。これら合成した化合物の構造は ORD, NMR, IR スペクトルにより決定した。

つぎに  $14\beta$ -pregn-16-en-20-one 系に対する求核試薬の反応を試みるため、まず (15) の合成を行なった。  $3\beta$ -Hydroxy- $14\beta$ -androstane-17-one (10) を ethynyl magnesium bromide との Grignard 反応に付し  $17\beta$ -ethynyl 体 (11) を単一生成物として得たが、さらに Hg-Dowex 50 と処理し pregnanolone 誘導体 (12) に導いた。(11), (12) の 17 位側鎖の配位は Serini 反応を利用して既知化合物  $3\beta$ -acetoxy- $14\beta$ ,  $17\alpha$ -pregnan-20-one (14) に誘導し決定した。つぎに (11) をギ酸と加熱還流し  $14\beta$ -pregn-16-en-20-one (15) を合成した。

ひき続き (15) に対する求核試薬の反応性を検討した。すなわち (15) をシアン化カリウム、チオ酢酸、エチレンイミンおよびニトロメタンとそれぞれ反応させることにより  $16\beta$  位に置換



$R_1: \text{CN}, \text{SCoCH}_3$   
 $\text{N} \downarrow, \text{CH}_2\text{NO}_2$

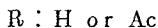
$R: \text{H or Ac}$

基の導入された  $14\beta, 17\alpha$ -pregnan-20-one (16)を得た。これらの構造は先と同様 NMR, IR スペクトル, ORD により決定した。

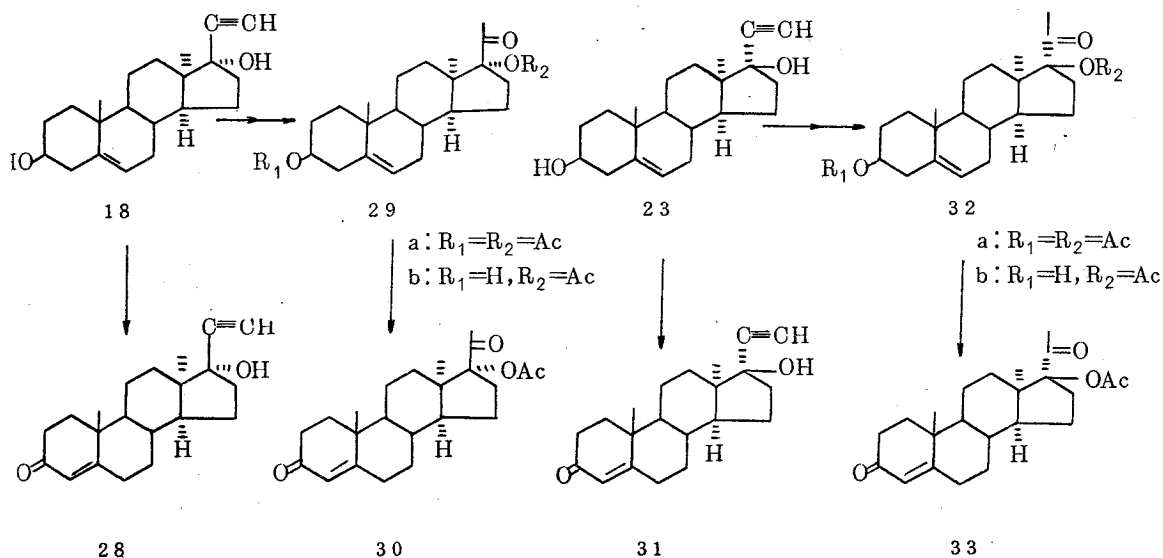
以上の結果  $\Delta^{16}$ -20-ketone 系に対する求核試薬の攻撃は  $14\beta, 15\beta$ -epoxy 体(1)においては分子の  $\alpha$  側, これに対し  $14\beta$ -pregn-16-en-20-one (15)では  $\beta$  側よりおこることが判明した。また  $16\alpha$ -cyano- $14\beta$ -pregnan-20-one (8,9)は  $16$  位シアノ基の立体障害のため  $17\beta$  体(9)が熱力学的により安定であることも明らかとなった。

## 2. $13\alpha$ -Pregnane 誘導体の合成

まず,  $13\alpha$ -dehydroepiandrosterone を ethynyl magnesium bromide と反応させ 2 種の ethynyl 体 (18, 23) を約 2 : 1 の量比で得た。(18)を Hg-Dowex 50 と処理し  $17$ -hydroxy- $13\alpha$ -pregn-5-en-20-one (19a) とした後 Pd/C 触媒下接触還元し (19b) に導びいた。ついで (19a, b) をそれぞれ水素化アルミニウムリチウムで還元, アセチル化し  $3, 20$ -diacetate (20a, b) とした後これをキシレン中亜鉛と Serini 反応に付して  $17$  位側鎖の反転した (21a, b) を得た。また (23) を用い同様の反応経路により (26a, b) を合成した。ここで得られた化合物の  $17$  位側鎖の配位は以下の事実にもとづき決定した。すなわち (21b), (26b) をそれぞれ  $m$ -クロル過安息香酸を用いる Baeyer-Villiger 反応に付したところ, 前者は  $5\alpha, 13\alpha$ -androstane- $3\beta, 17\alpha$ -diol diacetate (22) を, 後者はその C-17 epimer (27) を与えたことから (21) は  $17\alpha$  体, (26) は  $\beta$

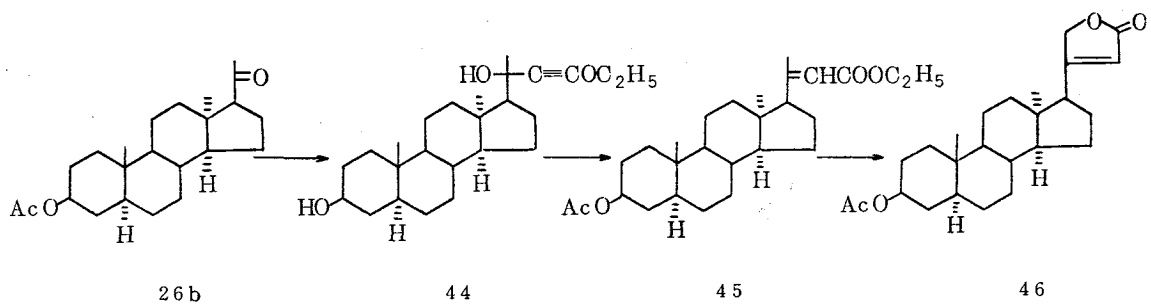
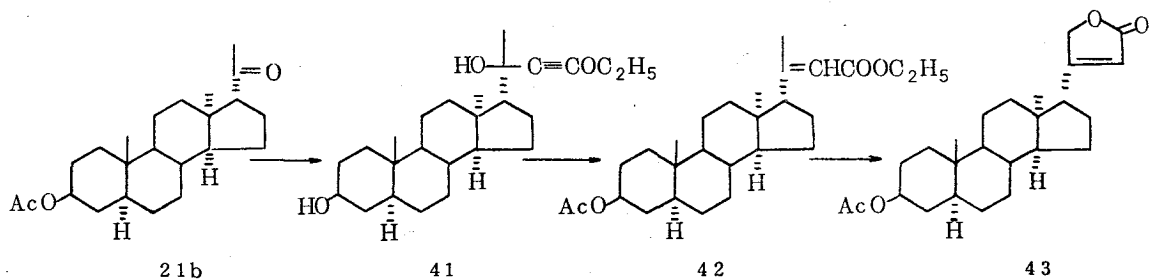
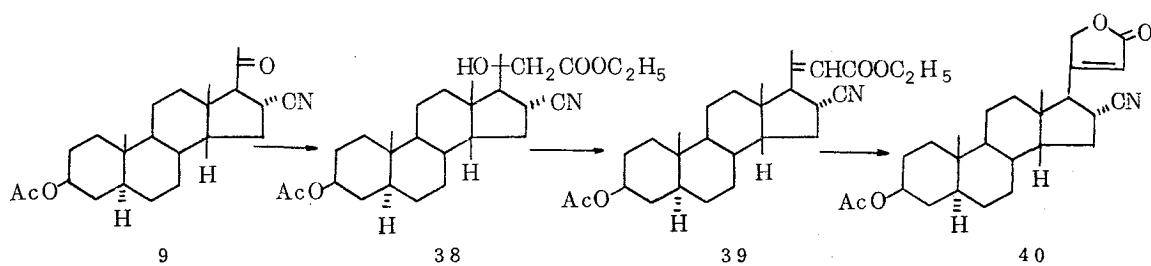
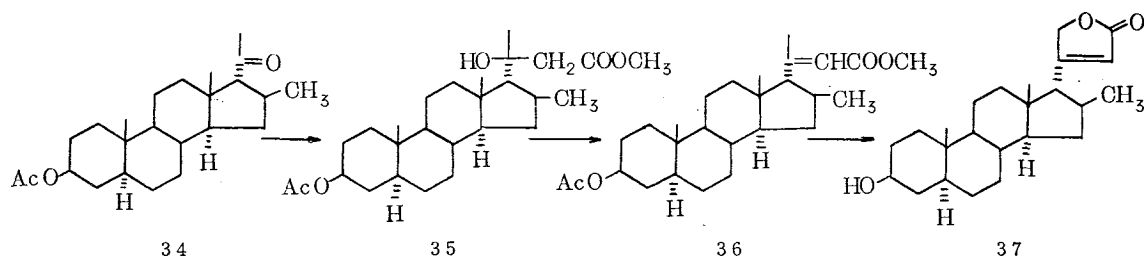


ついで13 $\alpha$ -pregn-4-en-3-one 誘導体の合成を行なった。まず ethynyl 体(18, 23)をそれぞれ cyclohexanone, aluminum isopropoxide を用いる Oppenauer 酸化に付し 13 $\alpha$ -ethisterone (28, 31) を得た。つぎに 3 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihydroxy-13 $\alpha$ -pregn-5-en-20-one (19a) を p-トルエンスルホン酸触媒下無水酢酸でアセチル化し 3, 17-diacetate (29a) とした後部分水解して得られる 17-monoacetate (29b) を Jones 酸化に付し 17 $\alpha$ -acetoxy-13 $\alpha$ -progesterone (30) を製した。(24a) も同様(32a)を経て(32b)とした後 Jones 酸化により  $\Delta^4$ -3-keto 体(33)に誘導した。ここに得られた(28), (30), (31), (33)の黄体ホルモン作用を McPhail-Clauberg 法により検討したところ(31)に progesterone とほぼ同程度の生理活性がみられた。



### 3. C/D-*cis*-5 $\alpha$ -Cardenolideの合成

まず, Syhoraらの方法に準じて合成した3 $\beta$ -acetoxy-16 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -pregnan-20-one (34)をベンゼン中亜鉛の共存下ブrom酢酸エチルを用いる Reformatsky 反応に付して(35)とした後無水酢酸と処理し $\alpha$ , $\beta$ 不飽和カルボン酸エステル(36)を得た。これを無水酢酸中二酸化ゼレンと加熱還流して一挙に酸化,閉環させ,ついでメタノール性塩酸で水解し3 $\beta$ -hydroxy-16 $\beta$ -methyl-5 $\alpha$ ,14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -card-20(22)-enolide (37)を合成した。16 $\alpha$ -cyano体(9)も同様 Reformatsky 反応,脱水さらに二酸化ゼレン酸化,閉環により16 $\alpha$ -cyano-14-deoxyuzarigenin 3-acetate(40)に誘導した。つぎに13 $\alpha$ -pregnane誘導体(21b,26b)をlithium ethoxyacetylideと反応させ得られる付加体(41,44)を2%メタノール性硫酸で処理して $\alpha$ , $\beta$ 不飽和カルボン酸エステル(42,45)に導いた。(42,45)を無水酢酸中二酸化ゼレンと反応させ酸化,閉環によりC-17 epimeric 13 $\alpha$ -cardenolide(43,46)を得た。合成した4種の cardenolide アナログの強心作用をStraubの標本を用いて検討した結果,16 $\alpha$ -cyano体(40)にgitoxigeninとはほぼ同程度の生理活性がみられ,強心作用発現におよぼす16位置換基の影響が示唆された。また,13 $\alpha$ -cardenolide(43,46)にいずれも作用のみられなかった事実から14 $\beta$ -C/D-*cis*構造が作用発現に不可欠であることが証明された。





## 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は $13\alpha$ -ならびに $14\beta$ -pregnaneの化学を開拓し、それを基盤としてC/D-cisの融合形式をもつ新規 progestagen, cardenolide アナログの合成を行なったものである。

天然の強心性ステロイドでは $16$ 位置換基の存在が生理活性に著しく影響することから、まず合成中間体を得る目的で $14\beta$ ,  $15\beta$ -epoxypregn- $16$ -en- $20$ -oneに対する各種求核試薬の反応を検討した。さらに $14\beta$ -H系の $16$ -en- $20$ -oneについても同様求核試薬の反応を試み、生成物の $16$ 位導入基、 $17$ 位側鎖の立体配位を決定し、C/D環の融合形式と反応性の関係を明らかにした。

つぎに $13\alpha$ -dehydroepiandrosteroneを出発原料として $13\alpha$ -pregnane誘導体の合成をおこなった。まず、ethynylmagnesium bromideとのGrignard反応に付し、得られるepimerの $17$ -ethynyl- $17$ -hydroxy体をそれぞれ水和させ、 $17$ -hydroxy-pregnan- $20$ -oneとした。さらに $20$ -ケトン還元し、アセチル化後Serini反応によりpregnan- $20$ -oneに誘導したがこのとき $17$ 位側鎖の配位はBaeyer-Villiger反応により $17$ -acetoxy体に導いたうえ標品と直接比較して決定した。ここに得られた $17$ -ethynyl- $17$ -hydroxyandrost- $5$ -eneはOppenauer酸化により $\Delta^4$ - $3$ -keto体を与えたが $17$ -hydroxypregn- $5$ -en- $20$ -oneは同様の条件下D-homo体を生成するにとどまった。そこで一たん $3$ ,  $17$ -diacetateとしたのち部分水解し、得られる $17$ -monoacetateをクロム酸酸化して目的とする $\Delta^4$ - $3$ -keto体を製した。

一方、 $13\alpha$ -pregnan- $20$ -oneをlithium ethoxyacetylidesとの縮合によりethoxyacetylenic carbinolとし、酸で転位させ $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステルに導いた。これを二酸化ゼレンで処理し酸化、閉環を同時におこないcardenolideを製した。同様の反応経路にしたがい $16$ 位にシアノ基、メチル基をもつcardenolideをも合成した。

ここに得られた新規cardenolideの強心作用をStraubの標本を用いて検定したところ、 $13\alpha$ 系には顕著な生理活性はみられなかったが $16\alpha$ -cyano- $14\beta$ -cardenolideはgitoxigeninとほぼ同程度の活性を示した。他方 $13\alpha$ - $\Delta^4$ - $3$ -ketosteroidについて黄体ホルモン作用をMcPhail-Clauberg法で検定した結果 $17\alpha$ -ethynyl- $13\alpha$ -testosteroneはprogesteroneと同程度の作用を有することが明らかとなった。

以上のごとく本研究はその接近が困難なため、従来から未開拓のままに残されてきたC/D-cis-pregnaneの化学を確立したばかりでなく、実用化の期待できる新規 progestagen の開発にも成功し、さらにcardenolideの構造-活性相関に有用な知見を加えたものであり、学位論文として価値あるものと認める。